

⑫ 公表特許公報(A)

平1-501550

⑤ Int. Cl. *

A 61 K 47/00
9/10
31/66
31/685
37/02

識別記号

3 2 4
3 0 7

庁内整理番号

E-7417-4C
R-7417-4C
7431-4C
7431-4C
8615-4C

審査請求 未請求

予備審査請求 未請求

⑬ 公表 平成1年(1989)6月1日

部門(区分) 3(2)

(全 6 頁)

⑭ 発明の名称 鼻腔内投与用調製剤および製法

⑯ 特 願 昭63-501126

⑰ 出 願 昭62(1987)12月15日

⑱ 翻訳文提出日 昭63(1988)8月16日

⑲ 国際出願 PCT/DK87/00158

⑳ 国際公開番号 WO88/04556

㉑ 国際公開日 昭63(1988)6月30日

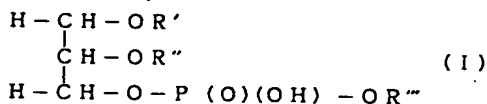
優先権主張 ㉒ 1986年12月16日 ㉓ デンマーク(DK) ㉔ 6042/86

㉕ 1987年7月16日 ㉖ デンマーク(DK) ㉗ 3700/87

- ㉘ 発 明 者 ハンセン, フィリプ, エドガー デンマーク国, デーコー-2100 コペンハーゲン エー, テイルスト
トルブバイ 29
- ㉙ 発 明 者 セレンセン, アンデアス, ロ デンマーク国, デーコー-2730 ヘルレウ, セネブスハベン 26
ベルト
- ㉚ 出 願 人 ノボ インダストリ アクティ デンマーク国, デーコー-2880 バグスバエルト, ノボ アレ
ーゼルスカブ (番地なし)
- ㉛ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
- ㉜ 指 定 国 AU, DK, FI, HU, JP, KR, NO, SU, US

請 求 の 範 囲

1. 薬学的活性物質、および一般式 I



(式中、R' および R'' は水素、または R' および R'' が水素でないときは、炭素原子を14個より多く含まない、アルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルカジエニルカルボニル、アルカトリエニルカルボニル、もしくはアルカテトラエニルカルボニルを表わし、R' および R'' は同一または異なっていてもよく、かつ R''' は2-(トリメチルアンモニオ)エチル、2-アミノエチル、2-カルボキシ-2-アミノエチル、2,3-ジヒドロキシプロピルまたは2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシシクロヘキシルからなる群から選択された親水性基を表わす) のりん脂質の少なくとも1つを含む吸収促進系調製剤を含むことを特徴とする鼻腔内投与用調製剤。

2. R''' が2-(トリメチルアンモニオ)エチルである、請求項1記載の調製剤。

3. R' および R'' がともに炭素原子4~12個を含むアルキルまたはアルキルカルボニル、好ましくはアルキルカルボニルである、請求項2記載の調製剤。

4. R' および R'' がともにノニルカルボニルである、請求項3記載の調製剤。

5. R' または R'' が水素である、請求項2記載の調製剤。

6. 吸収促進系がさらに脂肪油を含む、請求項1記載の調製剤。

7. 脂肪油が植物油、好ましくはダイズ油、ピーナツ油、ココナツ油、トウモロコシ油、オリーブ油およびヒマワリ油からなる群から選択される植物油である、請求項6記載の調製剤。

8. 式Iのりん脂質の含量が調製剤の0.01~10重量/容量%、好ましくは0.5~5重量/容量%である、請求項1~7のいずれかに記載の調製剤。

9. 脂肪油の含量が調製剤の0.01~50重量/容量%、好ましくは0.1~10重量/容量%である、請求項6または7記載の調製剤。

10. 薬学的活性物質がポリペプチドである、請求項1~9のいずれかに記載の調製剤。

11. ポリペプチドがインシュリン、インシュリン誘導体、インシュリンおよび少なくとも1つのインシュリン誘導体の混合物、またはインシュリン誘導体の混合物である、請求項10記載の調製剤。

12. インシュリンの含量が調製剤の1mlにつき5~1000国際単位、好ましくは50~500国際単位である、請求項11記載の調製剤。

13. ポリペプチドがグルカゴンである、請求項10記載の調製剤。

14. 請求項6, 7, 8もしくは9、またはこれらの請求項

のいずれかに従属する請求項10、11、12もしくは13の調製剤の製法であって、脂肪油を加えた少なくとも1つのりん脂質を、溶液または粉末状の薬学的活性物質とともに、液体または固体の希釈剤に分散させ、この希釈剤が補助的なpH緩衝剤、保存剤および滲透圧制御剤を任意に含むことができる製法。

15. 請求項6、7、8もしくは9、またはこれらの請求項のいずれかに従属する請求項10、11、12もしくは13の調製剤の使用法であって、鼻腔内投与に適する投薬分配装置で投与する使用法。

分子量が約1,000ダルトン以下の薬学的活性物質を鼻腔内投与する他の調製剤の例が知られている。たとえば、エルゴペプチドアルカロイドをエタノール水溶液に溶解して含む組成物をエーロゾルとして投与し（スイス特許第636,011号）、薬学的活性アミンの塩を脂肪酸とともに投与し（カナダ特許第988,852号）、カテコールアミンを、ポリオキシエチレンで乳化した脂肪酸またはエステルに懸濁させて投与する（欧州特許公開第0160501号A）。

最近の数十年の間に、主として合成のポリペプチド薬剤が開発されてきた。一般にポリペプチドは非経口的に投与されている。これは消化管内での吸収が不完全であり、また消化が不安定なためである。この点が近年ポリペプチドの鼻腔内投与が特に研究されてきた理由であろう。アミノ酸残基が約10以下の小さいポリペプチドは、単なる水溶性調製剤から鼻腔内で良好に吸収されるが、一般に大きなポリペプチドを鼻腔内投与するとその生物学的有効性が不完全であり、かつ一定でなく、これは分子量が大きい程顕著であることが判明した。（L.illus: Archiv for Pharmaci og Chemie 94(1987), 127~135 参照）。

特に大きなポリペプチドを含む鼻腔内投与用組成物に伴う不利を克服する目的で、生物学的適合性のある多様な吸収促進剤すなわちいわゆる促進剤を付加的に含ませることが提案されてきた。

この点について、欧州特許公開第0111841号Aは胆汁酸の吸収促進効果を開示し、米国特許第4,476,116号はEDTAのよ

鼻腔内投与用調製剤および製法

本発明は鼻腔内投与に適する新規な薬学的調製剤およびその製法に関する。

〔発明の背景〕

非侵入性投薬、たとえば経口または肛門挿入によって薬剤を投与することは患者にとって疑いもなくもっとも便宜であるが、通常非経口的投薬がもっとも有効と見做されている。特に胃腸管内で不活性化されるかまたは吸収され難い薬剤、および経口投与の後に強力な初回通過肝臓代謝を受ける薬剤は、通常非経口的に投与される。

非経口的投薬は、明かに不便を伴う、たとえば注射器を滅菌することが必要であり、反復注射によって苦痛と炎症をおこし、また感染の危険性をはらんでいる。

従って、非経口的投与と同等に初回通過代謝を防ぐ他の投薬手段が探求されてきた。このような投薬手段のうちに鼻腔内投与が有望と考えられる。しかし非侵入性投与の他の手段と同様に、鼻腔内に投与した後の薬剤の生物学的有効性は、特に薬剤の化学的性質によっては、極めて疑問視されている。

プロゲステロンおよびプロプラノロールは鼻腔から吸収されて、静脈内投与とほぼ同等な血液レベルを与えることが知られている。

うなキレート剤を使用する。

インシュリン投与に適する鼻腔内投与用の調製剤は、インシュリンが相応に有効かつ一定に鼻腔から吸収されるならば、インシュリンに依存する糖尿病患者にとって、現在利用できる非経口的投与用の調製剤より高く評価されることは当然であろう。このような調製剤について、多様な吸収促進剤、主として界面活性剤が提案されてきた。

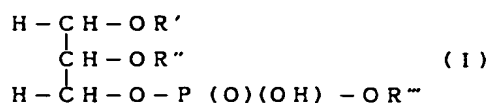
イオン性および非イオン性の界面活性促進剤、たとえば胆汁酸塩およびポリオキシエチレン高級アルコールエーテルが英国特許第1,527,605号に開示されており、また特殊なポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、すなわちポリオキシエチレン-9ラウリルエーテルの使用が、R. Salzmanら、New England J. of Med. 312 (1985), 1078~1084に記載されている。他の促進剤、たとえばタウロジヒドロキシゲン酸塩が米国特許第4,548,922号に開示されている。

現在まで知られた促進剤の化学構造は、鼻腔の細胞膜を含む細胞膜の公知の成分の化学構造とはかなり異質である。このために、これらの促進剤が鼻に炎症をおこし、特に長期投与において鼻の細胞膜に恒久的な損傷を与える傾向が一般にあることを説明することができる。これを背景として、生理的に現れる他の界面活性剤に一層類似した促進剤、たとえばりん脂質を考えることができる。しかし、上記英国特許第1,527,605号に開示されたデータによれば、通常得られる長鎖レシチン混合物中のりん脂質は、インシュリンを含む鼻腔内投与用調製剤に、検知可能な吸収促進効果を有しない。

中程度の結晶性を有するホスファチジルコリンおよびホスファチジルエタノールアミンが薬学的活性物質、特にポリペプチドの鼻腔内吸収を実質的に促進し、しかも鼻粘膜に損傷または炎症をおこすことがないことを見出したことは驚くべきことである。調製剤の鼻腔内吸収は、脂肪油たとえば植物油をりん脂質に混合することによってさらに促進される。

〔発明の概要〕

本発明は第1の面において、薬学的活性物質および一般式 I



(式中、R' および R'' は水素、または水素でないときは、合計して14個以下の炭素原子を含む、アルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルカジェニルカルボニル、アルカトリエニルカルボニル、もしくはアルカテトラエニルカルボニルを表わし、R' および R'' は同一または異なっていてもよく、かつ R''' は2-(トリメチルアンモニオ)エチル、2-アミノエチル、2-カルボキシ-2-アミノエチル、2,3-ジヒドロキシプロピルおよびペンタヒドロキシシクロヘキシルからなる群から選択された親水性基を表わす) のりん脂質の少なくとも1つを含み、こうしてコリンのホスファチジル誘導体(レシチン)、エタノールアミン、グリセリン、セリンおよびイノシトールをそれ

またはラウロイルである化合物が便宜である。これら2つのりん脂質の他の1つは、2つの置換基 R' および R'' の1つが水素であって、2つの置換基 R' および R'' の他の1つがオクタノイル、デカノイルまたはラウロイル(ドデカノイル)である化合物が便宜である。

好ましい式 I の化合物を次に例示する。

ジオクタノイル L- α -ホスファチジルコリン、
ジオクチル-O-L- α -ホスファチジルコリン、
ジデカノイル L- α -ホスファチジルコリン、
ジデシル-O-L- α -ホスファチジルコリン、
デシル-O-L- α -リソホスファチジルコリン、
ジラウロイル L- α -ホスファチジルコリン、
ラウロイル L- α -リソホスファチジルコリン、

多数の式 I の化合物の製法は、たとえば E. C.

Robles, D. Van Den Berg: *Biochim. Biophys. Acta* 187 (1969), 520-526, H. K. Mangold, F. Paltauf (編纂者): *Ether Lipids*, Chapter 3, Acad. Press 1983 に記載されている。他の式 I の化合物は類似の方法で調製することができる。

本発明の吸収促進系に任意に加える脂肪油は植物油が好ましく、なかでもダイズ油、ピーナツ油、ココナツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、またはこれらの混合物である。

本発明の他の好ましい態様において、薬学的活性物質はポリペプチドである。好ましいポリペプチドの1つの群は、インシュリンおよびインシュリン誘導体、たとえば化学的もし

ぞれ含む吸収促進系を含む鼻腔内投与用調製剤を提供する。この吸収促進系は、任意に脂肪油をりん脂質に加えて含むことができ、これが好ましい。

本発明は第2の面において、少なくとも一般式 I のりん脂質に、任意ではあるが好ましくは脂肪油を加えて、溶液または粉末状の薬学的活性物質とともに、液体または固体の希釈剤に分散させる鼻腔内投与用調製剤の製法を提供する。この希釈剤は補助的に pH-緩衝剤、保存剤および滲透圧制御剤を含むことができる。

〔好ましい実施態様および詳細な説明〕

式 I の化合物の好ましい下分け化合物は、R' および R'' がともにアルキルカルボニルの化合物である。式 I の化合物のさらに好ましい下分け化合物は、R''' が2-(トリメチルアンモニオ)エチルを表わす化合物であり、このような化合物はレシチンとして知られている。一層好ましい式 I の化合物は、R' および R'' がともに炭素原子を約4個以上含み、好ましくは12個より多く含まないアルキルカルボニルまたはアルキルを表わす化合物である。もっとも好ましい式 I の化合物は、R' および R'' がともにノニルカルボニルを表わす化合物である。

本発明の好ましい調製剤は、式 I の2つのりん脂質の混合物を含むものであり、その重量比は1:10~10:1が好ましく、1:2~2:1がさらに好ましい。これら2つのりん脂質の1つは、R' および R'' がともにオクタノイル、デカノイル

くは酵素的方法、または DNA 組み換え技術によって変化したインシュリン、あるいはこれらのインシュリンの混合物、プロインシュリンおよびグルカゴンである。他の好ましいポリペプチドは副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン拮抗質、カルシトニン、ヴァソプレシン、レニン、プロラクチン、成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、コルチコトロピン、コルチコトロピン放出ファクタ、分泌刺激ホルモン、黄体化ホルモン、じゅう毛性ゴナドトロピン刺激ホルモン、アトリアルペプチド、インタフェロン、組織プラスミノーゲン活性化剤、ガンマグロブリン、ファクタ VII、ファクタ VIII、成長ホルモン放出ホルモン、黄体化ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチンおよびコレシストキニンがある。

本発明の調製剤は、液体たとえばスプレーとして投与に適する液体、または固体たとえば吸入することができる粉末とすることができる。液体の調製剤たとえば水性液として調製するものは、通常補助剤たとえば pH 緩衝系、これはりん酸塩、くえん酸塩または酢酸塩のような緩衝剤が好ましく、さらに保存剤および滲透圧制御剤たとえばグリセリンまたは食塩を含む。粉末の調製剤は、薬学的活性物質および吸収促進系に、鼻腔に受容可能な粉末希釈剤、たとえばセルロースまたはセルロースエーテル、もしくはカルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロースでん粉、長鎖脂肪酸またはステアリン酸アルミニウムのようなその塩、有機ポリマーたとえばアクリル酸誘導体、または無機展延剤たとえばタルクもしくはけい藻土を単独または混合して含むことができる。吸水

性ポリマーたとえばポリエチレングリコールまたはポリビニルピロリドン補助的に加えて粉末調製剤が鼻粘膜に付着し易くすることが望ましい。

液体調製剤は水を希釈剤とするものが好ましい。

このような調製剤は、薬学的活性物質および補助剤を含む水中に吸収促進系を加えて、たとえば超音波処理のように懸濁液または乳濁液を作るときに通常使用する方法によって分散させて調製することができる。水相を中性すなわちpH約6.5～約8に調節するには、通常の方法によって行なうことができる。分散させた粒子または小滴の大きさが10 nm程度の微細乳濁液を調製して、鼻粘膜を通過し易くすることが好ましい。このような微細乳濁液は濾過して滅菌することができる。本発明の調製剤中の式Iのりん脂質および脂肪油の含量は、それぞれ0.01～10重量/容量%好ましくは0.5～5重量/容量%、および0.01～50重量/容量%好ましくは0.1～10重量/容量%が好ましい。プロテアーゼおよびペプチダーゼが鼻粘膜に取り込まれるので(R. E. Stratford, V. H. L. Lee: Int. J. Pharmaceutics 30 (1986), 73～82参照)、ポリペプチド含有調製剤に、生物学的適合性を有するプロテアーゼおよびペプチダーゼの禁止剤を加えることが望ましい。

本発明の調製剤中の薬学的活性物質の濃度は、勿論選択した特定の物質の種類、その効力、鼻腔内投与と他の投与方法たとえば経口的注射との生物学的有効性の比較、およびこの調製剤の1回の望ましい投与量と関連する望ましい投与頻度によって異なる。このような薬理学的データは、後に例示す

濁液が緩衝剤および保存剤を含むことができる。混合した後に、インシュリン調製剤のpH値を再び中性に調節することができる。最後に、得られたインシュリン溶液に水を加えて計算した容量に仕上げる。

本発明の調製剤は、鼻腔内投与に適するどのような投薬分配装置においても使用することができる。この装置は、計量の正確性を最適にし、かつ構成要素たとえば容器、弁および駆動装置が鼻腔内投与調製剤との適合性を最適とするように構成しなければならず、また機械的ポンプ系たとえば計量投与用噴霧器または加圧エロゾル系を利用することができる。エロゾル系は鼻腔内投与調製剤に対して不活性な駆動剤を必要とする。適当な駆動剤はふっ化炭素、炭化水素、窒素、二窒素酸化物またはこれらの混合物のような気体から選択することができる。

本発明を実施するさらに詳細な説明を次の例によって提供するが、これは本発明の範囲に対して如何なる限定も加えるものではない。

例1～12で使用したインシュリン出発物質は窒素 α につき至約20～30 μ を含んでいた。

ダイズ油およびビーナツ油は、それぞれ米国薬局方X X Iおよび米国薬剤師協会の国民医薬品集X V Iに対応する純度に精製した。

例 1

ヒトインシュリン 772mgを0.02M塩酸40 mlに溶解し、無水グリセリン1.6 gを加え、さらに蒸留水を加えて80 mlと

るインシュリン調製剤について評価したインデックス値のよう、当業者が動物実験から日常的に得ることができる。

インシュリンを例にとれば、本発明の調製剤中の濃度を約5～1,000 I. U. (国際単位)/ml、好ましくは50～500 I. U./mlとすることができる。

本発明のインシュリン調製剤はウシ、ブタまたはヒトのインシュリンを含むことが好ましい。

本発明のインシュリン調製剤を希釈剤を水として調製する方法の例は、インシュリンたとえば結晶亜鉛インシュリン、たとえば英国特許第1,285,023号記載の高純度インシュリンを、酸たとえば塩酸の存在で水に溶解する。別に保存剤たとえばフェノール、またはクレゾールもしくは p -ヒドロキシ安息香酸メチルのようなアルキルフェノールの水溶液を、別に調製し、これに溶液等張剤たとえば食塩またはグリセリンも加えて調製する。さらに保存剤溶液は、緩衝剤たとえばりん酸ナトリウム、くえん酸ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはTRIS (トリス ヒドロキシ メチル アミノメタン)、およびプロテアーゼ禁止剤を含むことができる。得られた保存剤溶液は次に酸性インシュリン溶液を混合し、次に塩基たとえば水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを中性に調節する。式Iのりん脂質は、任意に脂肪油を混合し、式Iのりん脂質を水中に溶解または懸濁させて調製した溶液または乳濁液としてインシュリン溶液に加えることができ、また必要であればインシュリン溶液と混合する前に懸濁液を超音波処理することができる。あるいは所望であればりん脂質の溶液または乳

し、0.2 M水酸化ナトリウム溶液でpHを7.4に調節した。ジデカノイル L - α -ホスファチジルコリン1.0 gを9.6%エタノール2 mlに溶解し、皮下注射器によって蒸留水10 ml中に注入した。生成した濁った溶液を高エネルギー超音波プローブによって10分間超音波処理し、得られたコロイド溶液を攪拌しながらインシュリン溶液に加え、蒸留水を加えて100 mlとした。この調製剤はインシュリン 200 I. U./mlを含み、鼻腔内投与に適するスプレーに分配し、100 μ を雄のニュージランドラビットの鼻腔内に投与した。

またジデカノイル L - α -ホスファチジルコリンを含まない他は、これと同様な調製剤をこのラビットに試験した。

所定時間ごとに、血液試料を、耳の周辺静脈から採取し、グルコース濃度をヘキソキナーゼ法によって測定した結果を次に示す。

最初の値の百分率で示す血糖値

経過時間 (分)	0	30	60	90	120
添加物のないインシュリン	100	100	103	99	100
ジデカノイル L - α -ホスファチジルコリン添加インシュリン	100	56	65	70	81

例 2

ジデカノイル L - α -ホスファチジルコリン 100mgをダイズ油 100mgに溶解し、この溶液をpHを7.4の0.01Mりん酸ナトリウム緩衝液5 mlに加えた。

この混合物を超音波処理して乳化しこの乳濁液に400 l. u. / mlのインシュリン溶液2 mlを加え、pHを7.4に調節し、水を加えて10 mlとした。

この調製剤をラビットの鼻腔内に投与した後、血糖濃度を120分間検出した。各血糖値が最初の値の百分率で表わされている曲線の上方の面積を三角法によって評価した。次に次式

$$\text{指数} = 0.053 \times A / D$$

(式中、Aは調製剤試料について曲線の上方の面積であり、Dは調製剤試料の投与量であり、係数0.053は、迅速に作用するインシュリン調製剤の皮下注射から経験的に得られた係数である)によって指数を計算した。

この方法で試験した鼻腔内投与用インシュリン乳濁液は指数が24%であった。

植物油を使用しなかったことの他はこれと同様な調製剤は指数が12~15%であった。

例3~12

例3~6、8および12の調製剤試料は例1で記載した方法と同様な方法で調製したが、例7および9~11の調製剤試料は例2の方法で調製した。次表では、次の略号を使用した。

ホスファチジルコリン	PC
ジデカノイルホスファチジルコリン	DDPC
ジラウロイルホスファチジルコリン	DLPC

また含量百分率は重量/容量%で表わし、すべての調製剤試

料はインシュリン濃度を80 l. u. / mlとした。

例	りん脂質	植物油	指数 (%)
3	0.5%ラウロイル lyso PC	なし	10.9
4	0.5%ミリスチン lyso PC	なし	3.8
5	0.5%ステアリン lyso PC	なし	0.8
6	0.5%DDPC+ 0.2%ラウロイル lyso PC	なし	13.9
7	0.5%DDPC+ 0.2%ラウロイル lyso PC	ピーナツ油 2%	21.9
8	0.5%ジステリン -O-PC	なし	21.9
9	0.5%ジステリン -O-PC + 0.5%DDPC	ピーナツ油 1%	28.7
10	0.5%DDPC 0.5%DLPC	ピーナツ油 1%	18.9
11	0.5%DDPC 0.5%ミリスチン PC	ピーナツ油 1%	14.3
12	0.5%DDPC	なし	11.

これらの数値は、中程度の鎖長を有するアシルまたはアルキル基を有するホスファチジルコリンの優れた吸収促進効果を示す。

例13

ジデカノイルL-α-ホスファチジルコリン 100mgをダイズ油 100mgに溶解し、この溶液を、グリセリン 160mgを含む、pH7.4の0.01Mりん酸ナトリウム緩衝液5 mlに加えた。この混合物を超音波処理して乳化した後、この乳濁液にグルカゴン 100mgを加え、pHを7.4に調節し、水を加えて10 mlと

した。

この調製剤をラビットの鼻腔内に投与した後、耳の周辺の静脈から採取した血液試料のグルコース濃度をヘキソキナーゼ法によって検知した。

投与後の経過時間に対して、次の血糖値を得た。

経過時間 (分)	0	15	30	60	120
促進系のない グルカゴン	100	107	113	111	107
促進系添加 グルカゴン	100	144	178	188	163

国際調査報告

International Application No. PCT/DK87/00158

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER in current classification system only, include all * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC	
A61K 47/00, 9/10, 31/685, 37/26	
II. FIELD SEARCHED	
Classification System I	
IPC 4	A61K 9/08, /10, /12, /72, 47/00, 31/685, 37/26, /28
US C1	A24:199, 359; 514:2, 3, 76, 77, 78
Classification System II	
IPC 4	
US C1	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*	
Category	Relevant to Claim No. *
X	EP, A1, 0 219 896 (PRODOTTI FORMENTI S.p.A.) 1,6,8,15 29 April 1987 See examples & JP, 62072617
X	DE, A1, 3 228 629 (REIFENRATH, RAINER 1 RICHARD OTTO) 2 February 1984 See page 7, lines 17-22, page 9, lines 4-8 & EP, 0100964 JP, 59044326
Y	GB, A, 1 527 605 (TAKEDA YAKUHIN KOGYO 1,10,11 KABUSHIKI KAISHA) 4 October 1978 See claim 1 & BE, 841871 FR, 2321275 DE, 2620446 JP, 52025013
IV. CERTIFICATION	
Date of the Actual Contribution of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
1988-03-14	1988-03-22
International Searching Authority	Signature of Authorizing Officer
Swedish Patent Office	Anneta Tannerfeldt

International Application No. PCT/D487/00158

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Category of Document, with indication, where appropriate, of the relevant paragraph	Relevant to Claim No.
X	GB.A. 2 130 433 (WILLIAM JOHN PARSONS) 3 July 1985 See claims 1-2 examples	1, 6, 8
X	US.A. 3 594 476 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 20 July 1971 See claims 1-3	1, 8
X, Y	US.A1. 4 614 730 (HANSEN ET AL) 30 September 1986 See claims 1-2 A GB. 2107985 SE. 8206168 FR. 2515517 JP. 58085815 NL. 8203944 LU. 84447 CH. 649922 CA. 1198673 AU. 549593	1, 8, 10, 11
X, Y	WO.A1. 85/05029 (MEDAPHORE INC.) 21 November 1985 See claims 1, 3, 4, examples 8, 9 A EP. 0179904	1
X, Y	WO.A1. 86/04233 (RIKER LABORATORIES, INC.) 31 July 1986 See claims A EP. 0209547	1

Form PCT ISA 270 (March 1985) (January 1986)